

RESEARCH ARTICLE

OTOİMMÜN HEMOLİTİK ANEMİ VE EVANS SENDROMLU ÇOCUK HASTALARDA KLİNİK ÖZELLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ *

Halil ÇELİK¹  Canan ALBAYRAK²  Davut ALBAYRAK² 

1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

2 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı, Samsun

ABSTRACT

Evaluation of Clinical Features in Pediatric Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia and Evans Syndrome

Objective: Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) is characterized by a premature breakdown of erythrocytes as a result of erythrocyte autoantibodies connected to the surface membrane of erythrocytes. Evans Syndrome is a hemolytic anemia that develops immun thrombocytopenia. We aimed to evaluate the demographic, clinical and laboratory features, clinical course, response to treatment, prognostic factors and survival of pediatric patients with AIHA and Evans Syndrome in this study.

Methods: Patients who had AIHA or ES followed in June 2006 - June 2011 in department of Pediatric Hematology and Oncology at Ondokuzmayıs University were retrospectively analyzed. Patients who had hemoglobin concentration less than 11 g / dl ,positive direct antiglobin test (DAT) and presence of hemolysis in peripheral smear at the same time were diagnosed as autoimmune hemolytic anemia. Thalassemia major patients, the patients who had hemolysis after bone marrow transplantation (BMT) and hemolytic anemias due to Rh and ABO incompatibility in the neonatal period excluded from the study. This patient's demographic, clinical and laboratory characteristics, viral serologic tests' results, autoimmune markers, clinical course, treatment response, mortality, and the factors affecting prognosis were recorded.

Results: A total of 21 patients were included in the study. Median age at diagnosis was 36 months (interquartile range: 12-44) and 57 % of the patients were male. Since 4 (57%) of 7 patients with Evans syndrome had 'double negative T lymphocyte' positivity, these patients were diagnosed as autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) and excluded from the study. Eighteen (85%) of the 21 patients were isolated autoimmune hemolytic anemia and 3 (15%) of the 21 patients patients were Evans syndrome. Thirteen (72%) of the patients with AIHA were primary AIHA and 5 (28%) were secondary AIHA. When the response to treatment of 18 isolated AIHA patients was evaluated ; It was found that 16 (88%) were in complete remission and their treatment was discontinued, 1 (6%) was still receiving treatment and 1 (6%) died.

Conclusion: Approximately half of our patients who were in complete remission could not be in remission with standard steroid treatment and additional treatments were given to these patients. Although autoimmune hemolytic anemia and Evans syndrome is rare in childhood, mortality and morbidity is high.

Key Words: Autoimmun hemolytic anemia, Autoimmun lymphoproliferative syndrome, Children, Evans syndrome, prognosis.

ÖZET

Amaç: Otoimmün Hemolitik Anemiler (OİHA) eritrosit yüzey membranına bağlanan otoantikorlar sonucu eritrositlerin erken parçalanması ile karakterizedirler. Evans Sendromu (ES), OİHA geliştiği sırada veya anemi geliştikten sonra immün trombositopeni gelişen bir hemolitik anemidir. Bu çalışmada OİHA ve ES tanısı ile izlenen çocuk hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerinin, klinik seyirlerinin, tedaviye cevaplarının, ve prognozlarına etki eden faktörlerin değerlendirilmesin amaçladık.

Cite this article as: Çelik H, Albayrak C, Albayrak D. Otoimmün Hemolitik Anemi Ve Evans Sendromlu Çocuk Hastalarda Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi. Medical Research Reports 2020;3(1):16-21

* Bu makale Halil Çelik'in "Otoimmün Hemolitik Anemi Tanısı ile İzlenen Hastaların İncelenmesi" adlı Tıpta Uzmanlık Tez'inden türetilmiştir.

Yöntem: Haziran 2006- Haziran 2011 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda takip edilen OİHA ve ES tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Otoimmün hemolitik anemi tanısı, aynı zaman diliminde hemogloblin konsantrasyonu 11g/dl'den düşük, direkt antiglobin testi (DAT) pozitif ve periferik yaymada hemoliz bulgusu varlığının üçünün de bulunduğu hastalara konuldu. Talasemi major hastaları, kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası gelişen hemolitik anemiler ve yenidoğan döneminde görülen Rh ve ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik anemiler çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri, etiyolojide rol oynayan faktörleri, klinik seyirleri, tedaviye cevapları ve sağ kalımları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamıza OİHA ve ES tanısı olan yaş ortancası 36 (12-44) [ortanca (ÇAA)] ay olan, 21 (%57'si erkek) hasta dahil edildi. Evans sendromlu 7 olgudan 4'ünde (%57) 'çift negatif T lenfosit' pozitifliği olduğu için bu hastalar otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS) tanısı alarak çalışma dışı bırakıldı. Yirmi bir hastanın 18'i (%85) OİHA, 3'ü (%15) ES idi. OİHA'lı hastaların 13'ü (%72) primer OİHA 5'i (%28) sekonder OİHA idi. İzole OİHA 18 hastamızın tedaviye cevap durumu incelendiğinde; 16'sının (%88) tam remisyona girip tedavisinin kesildiği, 1'inin (%6) halen tedavi almakta olduğu, 1'inin ise (%6) eksitus olduğu tespit edildi.

Tartışma: Tam remisyona giren hastalarımızın yaklaşık yarısı standart steroid tedavisi ile remisyona girememiş ve bu hastalara ilave diğer tedaviler verilmiştir. Otoimmün hemolitik anemiler ve ES çocukluk çağında nadir görülmesine rağmen mortalite ve morbiditeleri fazladır.

Anahtar Kelime: Otoimmün Hemolitik Anemi, Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom, Çocukluk Çağı, Evans Sendromu, Prognoz

GİRİŞ

Otoimmün hemolitik anemi (OİHA) eritrosit yüzey membranına bağlanan otoantikörler sonucu eritrositlerin erken parçalanması ile karakterize bir hastalıktır [1]. Bu hastalığın ilk kez tanımlanması kırk yıl önceye dayanmaktadır [2-7]. Ancak hastalıkla ilgili olarak, tıbbi literatürde bulunan çalışmalar genellikle çok az sayıda çocuk hastalardan oluşmaktadır [8-10]. Otoimmün hemolitik aneminin çocukluk çağında sıklığı henüz bilinmemektedir. Evans Sendromu (ES), nedeni bilinmeyen, otoimmün hemolitik anemi geliştiği sırada veya anemi geliştikten sonra immün trombositopeni gelişen, bir hemolitik anemidir. Diğer tanımlar dışlandıktan sonra iki hematolojik hücre grubuna karşı gelişen yıkım olarak tanımlanmaktadır, Klinik bulgular ve tedaviye cevap açısından hastalar arasında farklılık görülür. Tedaviye rağmen hastalar kronikleşebilir veya relapslarla seyredebilir [11-15]. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS) ilk olarak 1967 yılında Canale ve Smith tarafından tanımlanmıştır [16]. Hastalık lenfadenopati, splenomegali, TCR (T-hücresi reseptörü) alfa+ beta+ CD4- CD8- T hücresi (çift negatif T hücreleri; DNT) düzeylerinde artış ve otoimmünite ile karakterizedir. Hastalığın en sık klinik bulguları kronik seyirli lenfadenopati, splenomegali ve rekürren otoimmün sitopenidir. Hastalarda klinik bulgular erken çocukluk döneminde ortaya çıkmaktadır. OLPS'de görülen en sık otoimmün bozukluklar hemolitik anemi, trombositopeni ve nötropenidir. Hastalık için tanı kriterleri arasında malign olmayan lenfadenopati, 6 aydan fazla süren splenomegali, defektif lenfosit apoptozis ve DNT

hücre düzeyinin artışı sayılabilir. Bunların yanında destekleyici kriterler ise aile hikayesi, tipik lenf nodu histopatolojisi ve otoimmün hastalıklardır, kesin tanının koyulabilmesi için defektif olan gendeki mutasyonun gösterilmesi gerekir [17].

Bazı araştırmacılar OİHA gelişiminde enfeksiyonların rol oynadığı [2,8], bazıları ise hastalığın kendiliğinden geliştiği savunmaktadır [6,8]. Ancak hastalığın altında yatan patolojik mekanizma tam olarak bilinmemektedir [18]. Akut olarak enfeksiyonu takiben başlayan, kendi kendini sınırlayan hastalık, sıklıkla birkaç haftada düzelmektedir. Buna karşın, yıllar içerisinde kesin tedavisi bilinmeyen sürekli veya devamlı hemolizlerle giden akut nökslemlerle de seyredebilmektedir. Akut fazda hemoliz hayatı tehdit edici olabilir. Kronik fazda sürekli immunsupresif tedavinin etkinliği kesin değildir ve hayatı tehdit eden sekonder etkilere yol açabilmektedir [5-7,18].

Çocukluk çağında OİHA ve ES'nun özellikleri, tedaviye cevapları ve prognozları ile ilgili yapılan çalışmaların sayıları oldukça sınırlı olup bu çalışmada hastanemiz Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda OİHA ve ES tanıları ile izlenen çocuk hastaların, klinik ve laboratuvar özellikleri, doğal seyirleri, tedavi cevapları ve sağ kalım oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

METOD

Çalışmamıza Haziran 2006- Haziran 2011 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda OİHA ve ES tanılarıyla izlenen hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızın yapılabilmesi için Ondokuz

Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 26.01.2012 tarihinde B.30.2.ODM.0.20.08/895 sayı ve 2011/447 karar no ile onay alındı.

Aynı zaman diliminde hemogloblin konsantrasyonu 11g/dl'den düşük, direkt antiglobin testi (DAT) pozitif ve periferik yaymada hemoliz bulgusu varlığından üçünün de bulunduğu hastalar OİHA olarak kabul edilip, çalışmaya dahil edildi.

Talasemi major hastaları, kemik iliği transplantasyonu (KIT) sonrası gelişen hemolitik anemili hastalar ve yenidoğan döneminde görülen Rh ve ABO uygunsuzluğuna bağlı hemolitik anemili hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Evans sendromlu olgulara 'çift negatif T lenfosit' bakıldı, pozitif gelen ve OLPS tanı kriterlerini karşılayan hastalar (17) (OLPS) tanısı olarak çalışmamızdan çıkarıldı. Hastalara ait veriler hasta dosyalarından, hemşire gözlemlerinden ve hastane kayıt sisteminden geriye dönük olarak kaydedildi.

Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanı kriterleri [17]:

Kesin kriterler:

-Kronik, malign olmayan lenfadenopati ve/veya splenomegali

-Artmış DNT hücre sayısı (DNT hücrelerinin Total lenfositlerin % 1,5'ünü veya daha fazlasını veya CD3+ lenfositlerin %2,5'ünü veya daha fazlasını oluşturması)

Destekleyici kriterler:

-Lenfosit apoptozisinin bozuk oluşu

-FAS, FASL ya da CASP 10 mutasyonu

-Otoimmün sitopeni ve serum IgG düzeyinin yüksek oluşu

-Aile hikayesi (malign olmayan lenfoproliferasyon)

Kesin tanı için; kesin kriterlerden her ikisini ve destekleyici kriterlerden bir kriteri taşımaktadır.

Olgularımızın tedavisinde ilk olarak oral metilprednizolon 2mg/kg iki bölünmüş dozda 2-4 hafta kullanılmıştı. Oral metilprednizolon tedavisine yanıtı iyi olmayan hastalara; 30 mg/kg/gün doz iv metilprednizolon 3 gün, 1 g/kg/gün doz intravenöz immunoglobulin (IVIG) 2 gün, siklosporin-A ve plazmaferez tedavilerinden biri veya bir kaç uygulanmıştı.

Tedaviye cevabı değerlendirmede; daha önce bu konuda yapılan bir çalışmada kullanılan The Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE) kriterlerinden yararlandı (1). CEREVANCE kriterlerine göre hastalar; 1) Tam remisyon (1 yıldır tedavisiz izlenen hastalarda hemoglobin değerinin 11 g/dL nin üzerinde olması ve retikülosit değerinin 120*10⁹/L nin üzerinde olması), 2) Parsiyel remisyon (1 yıldır tedavisiz izlenen hastalarda hemoglobin değerinin 7-11g/dL arasında olması), 3) Cevapsız (Tedavisiz izlenen hastalarda hemoglobin değerinin 7g/dL'nin

altına düşmesi) olmak üzere üçe ayrıldı.

İstatistiksel yöntemler

Değerlendirmeler için veriler Microsoft Excel progr amına ve SPSS (Statistical Package for Social Sciences) SOFTWARE 15.0 programı kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerler; sürekli değişkenler için normal dağılım gösteren değişkenlerde ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenlerde ortanca, en düşük-en yüksek ve çeyrekler arası aralık değerleri kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji bilim dalında OİHA tanısı konan 25 (%60'ı erkek) hasta incelendi. Hastaların 18'i (%72) izole OİHA 7'si (%28) ES idi. Evans sendromlu 7 olgudan 4'ünde (%57) 'çift negatif T lenfosit' pozitifliği olup beraberinde 6 aydan uzun süren lenfadenopati ve splenomegali olması üzerine, bu hastalar otoimmün lenfoproliferatif sendrom (OLPS) tanısı aldı. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom tanısı alan bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta akış şeması Şekil.1'de gösterilmiştir.Çalışmaya alınan 21 hastanın 12'si (%57) erkek olup yaş ortancası 36 ay (çeyrekler arası aralık:12-102) idi.

Hastalarımızın 11'inde (%52.4) OİHA ve Evans sendromu tanısı almadan önceki son bir ay içinde febril nonspesifik bir hastalık öyküsü vardı. Hastalarımızın kliniğimize başvuru şikayetleri incelendiğinde; 11'inde (%52.4) sarılık, 19'unda (%90.5) solukluk, 9'unda (%42.9) ateş, 6'sında (%28.6) döküntü şikayeti vardı. Hastaların başvuru anında yapılan fizik muayene bulguları incelendiğinde; 16'sında (%76) splenomegali, 16'sında (%76) hepatomegali, 6'sında (%28.6) peteşi tespit edilmişti. Hastalarımızın hiçbirinin ailesinde malignite ve/veya benzer hastalık öyküsü olmayıp, 5'inde (%25) akraba evliliği mevcuttu. Hastalarımızın laboratuvar değerleri Tablo.1'de verilmiştir.

Hastalarımızın hepsinde viral serolojik tetkikler (CMV, EBV, Toksoplazma, Herpes Tip1 ve2 için) çalışılmıştı ancak hiçbirinde pozitiflik saptanmamıştı. Hastalarımızın 4'ünde (%19) mikoplazma IgM pozitif tespit edilmişti. Altta yatabilecek otoimmünite açısından bakılan ANA ve AntiDsDNA hastaların hiçbirinde pozitiflik değildi. Ayrıca, altta yatabilecek immün yetmezlik açısından bakılan IgG, IgM, IgA tüm hastalarda yaşa göre normal sınırlarda idi.

İzole OİHA'li 18 hastamızın tedavileri incelendiğinde; 17'sine (%94) ilk tedavi olarak standart steroid (2mg/kg) tedavisi, 1'ine (%6) ise kala-azar enfeksiyonuna bağlı OİHA geliştiği tespit edildiği için Amphoterasin-b tedavisi verilmişti. Mikoplazma IgM pozitif tespit edilen dört hastamıza standart

steroid tedavisinin yanı sıra klaritromisin tedavisi de verilmiş olup 4'ü de bu tedavilerle tam remisyona girmişti.

Standart steroid (2mg/kg metilprednizolon) tedavisi ile hastalardan 8'i (%44) remisyona girmiş olup, cevap vermeyen 9'una (%50) yüksek doz metilprednizolon (30 mg/kg/gün), IVIG, siklosporin-A ve plazmaferez tedavilerinden biri veya birkaçı uygulanmıştı. Hastaların tedavi akış şeması Şekil.2'de gösterilmiştir.

İzole OİHA 18 hastamızın tedaviye cevap durumu incelendiğinde; 16'sının (%88) tam remisyona girip tedavisinin kesildiği, 1'inin (%6) halen tedavi almakta olduğu, 1'inin ise (%6) eksitus olduğu tespit edildi.

Evans sendromu tanılı 7 hastamızdan 4'ünde 6 aydan uzun süren lenfadenopati ile birlikte splenomegali ve 'çift negatif T lenfosit' pozitif bulunduğu için OLPS tanısı alıp çalışmadan çıkarıldı. Bir hastamızda ES tanısıyla izlenirken boyun bölgesinde patolojik boyutta lenfadenopati tespit edilmiş, hastaya lenf nodu biyopsisi yapılmış ve biyopsi sonucu Hodgkin hastalığı uyumlu tespit edilmişti. Geriye kalan 2 hastamız standart steroid+yüksek doz steroid+IVIG tedavileri ile tam remisyona girmiş olup tedavileri kesilmişti.

Hastalarımızın 19'ünde (%90) tedavi ile tam remiyon sağlanmış olup 2'si (%10) tedaviye cevapsızdı. Tedaviye cevapsız 2 hasta da 5 yaş altında olup biri kız biri erkekti. Hastalardan kız olanın geliş Hb değeri >7 olup tedaviye devam etmekteydi, erkek olanın geliş Hb değeri < 7 olup siklosporin toksisitesi nedeniyle kaybedilmişti. Hastaların otoantikör tipleri ile prognozları karşılaştırılmak istenildi. Fakat hastaların otoantikör alt tipleri çalışılmadığı için karşılaştırılmadı.

TARTIŞMA

Otoimmün hemolitik anemiler, hemolitik anemilerin bir alt grubudur ve eritrosit yüzey membranına bağlanan otoantikörler sonucu eritrositlerin erken parçalanması ile karakterizedirler. Bu hastalıkla ilgili olarak, tıbbi literatürde genellikle az sayıda çocuk hasta serileri bulunmaktadır. Otoimmün hemolitik anemi'nin çocukluk çağında sıklığı henüz bilinmemektedir. Çocuklukta OİHA ile ilgili bugüne kadar birkaç çalışma yapılmıştır ve literatürde daha çok sporadik vakalar yer almaktadır [10]. Evans Sendromu nedeni bilinmeyen otoimmün hemolitik anemi geliştiği sırada veya anemi geliştikten sonra immün trombositopeni gelişen, bir hemolitik anemidir. Diğer tanılar dışlandıktan sonra iki hematolojik hücre grubuna karşı gelişen yıkım olarak tanımlanmaktadır. parazitine rastlandığı rapor edilmektedir [2, 4, 7-10].

Laboratuvar Değerleri	Ortanca Değerler (çeyrekler arası aralık)
Hemoglobin (g/dl)	7 (4,98-9,38)
Hematokrit (%)	21 (15,1-27,2)
Total beyaz küre sayısı (K/mm ³)	9900 (7250-14000)
Nötrofil sayısı (bin/ µl)	5,2 (2,4-6,8)
Trombosit sayısı (bin/ µl)	224 (56,5-452)
Retikülosit Yüzdesi (%)	6,9 (2,8-14,3)
Laktat Dehidrogenaz (IU/L)	770 (499-1171)
Total Bilirubin (mg/dL)	1,5 (0,65-2,4)

Tablo1.Hastalarımızın Laboratuvar Değerlerinin Özellikleri

Çalışmamızda izole otoimmün hemolitik anemili 18, evans sendromlu 3 çocuk hastayı inceledik. Hastaların 12'si (%57) erkek, 9'u (%43) kız olup Fransa da 265 çocuk hasta üzerinde yapılan ulusal gözlemsel çalışmada hastaların 151'i (%56.9) erkek, 114'ü (%43.1) kız idi [1]. Vaglio ve arkadaşlarının izole otoimmün hemolitik anemili 100 hastada yaptığı çalışmalarında hastaların 51'i (%51) erkek, 49'u (%49) kız idi (10). Sarper ve arkadaşlarının ülkemizde yaptığı çalışmada 19 hastanın 14'ü (%73) erkek 5'i (%27) kız idi [19]. Nathiani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole otoimmün hemolitik anemili 26 hastadan 11'i (%42) erkek, 15'i (%58) kız idi [20].

Çalışmamızda hastalarımızın başlangıç yaşları iki ay ile 15 yaş arasında olup ortanca 36 ay idi. Vaglio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada izole otoimmün hemolitik anemili 100 hastanın başlangıç yaşları altı ay ile 16 yaş arasında olup ortalama 8.2 yıl idi [10]. Sarper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların başlangıç yaşları ortalama 6 yaş idi [20]. Nathiani ve arkadaşlarının 2007 yılında Hindistan da izole otoimmün hemolitik anemili 26 hasta ile yaptıkları çalışmada başlangıç yaşı 2 ay ile 17 yaş olup ortalama 11 yaş idi [9]. Fransa da 265 çocuk hasta üzerinde yapılan ulusal gözlemsel çalışmada hastaların başlangıç yaşı ortalama 3.8 yıl idi [1].

Çalışmamızda 5 (%20) hastamızda akraba evliliği olup, hastalarımızın hiçbirinin ailesinde malignite ve/veya benzer hastalık öyküsü yoktu. Fransa da yapılan ulusal gözlemsel çalışmada hastaların 18'inde (%8) akraba evliliği olup hastaların 8'inin (%12) birinci derece akrabalarında malignite, 29'unun (%12) ise birinci derece akrabasında benzer hastalık hikayesi vardı [1].

Hastalarımızın 12'sinde (%57) OİHA ve Evans sendromu tanısı almadan önceki son bir ay içinde febril nonspesifik bir hastalık öyküsü vardı. Çalışmamıza benzer şekilde Fransa'da yapılan ulusal gözlemsel çalışmada %60 vakada OİHA'den önceki son bir ayda febril nonspesifik bir hastalık

öyküsü vardı.

Hastalarımızın kliniğimize başvuru şikayetleri incelendiğinde; 11'inde (%52.4) sarılık, 19'unda (%90.5) solukluk, 9'unda (%42.9) ateş, 6'sında (%28.6) döküntü şikayeti vardı. Vaglıo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların başvuru şikayetleri solukluk, sarılık ve ateş olarak tespit edilmişti [10]. Nathiani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; ağrı (%100), ateş (%39) ve sarılık (%59) ana şikayet konularıydı [20].

Viral enfeksiyon veya aşılamaı takiben gelişen OİHA, sıklıkla çocuklarda yetişkinlere oranla çok daha fazla oranda görülür [1]. Bu nedenle hastalarımıza viral serolojik tetkikleri yapıldığı ancak hastalarımızın hepsinde negatif tespit edildiği saptandı. Aynı nedenden dolayı bakılan, M.pnömonia IgM 4 hastada (%19) pozitif. Fransa da yapılan ulusal gözlemsel çalışmada 49 (%22) vakada enfeksiyonla birliktelik tespit edilmiş olup, 9 hastada EBV, 9 hastada Mycoplasma, 6 hastada CMV, 5 hastada Parvovirüs, 4 hastada Rotavirüs, 3 hastada Varicella, 3 hastada HHV-6, 3 hastada E.Coli, 2 hastada Pnömonokok, 1 hastada Adenovirüs ve 1 hastada Enterovirüs enfeksiyonu tespit edilmişti [1].

Tam remisyonda olan 16 izole OİHA'li hastalarımızın tedavi süresi 3-6 ay arasında olup 8 (%44) hastamız standart steroid tedavisi ile, 4 hastamız (%22) standart steroid+yüksek doz steroid tedavisi ile, 3 (%17) hastamız standart steroid+yüksek doz steroid+IVIG tedavisi ile tam remisyona girmişti. Mikoplazma pnömoni enfeksiyonu tespit edilen 4 hastamız standart steroid ve klaritromisin tedavisi ile tam remisyona girdi. Sarper ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 19 hastanın 13'ü (%68) primer OİHA 6'sı (%32) sekonder OİHA idi. On üç (%68) primer OİHA'li hastanın tedavi durumu incelendiğinde 9 hasta (%47) kısa süreli (4-8 hafta) standart steroid tedavisi ile, 4 hasta (%16) uzun süreli standart steroid tedavisi ile, 1 hasta (%5) siklosporin-A tedavisi ile, 1 (%5) hasta ise rituximab tedavisi ile remisyona girmişti [19]. Nathiani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 26 hastanın tedavi durumu incelendiğinde oral prednizolon ile hastaların %81'inde remiyon sağlandığı ancak 4 hastada remiyondan ortalama 7 ay (2 ay-2 yıl) sonra relaps görüldüğü tespit edilmişti. Relaps görünen bu hastaların hepsi ortalama 14 günlük oral steroid tedavisine cevap vermiş olup, bir çocuğun ek olarak siklosporin-A ihtiyacı olmuştu. Tedavi cevabı ile yaş, cinsiyet, sarılık, tedavi öncesi hemoglobin düzeyi, retikülosit sayımı, total lökosit sayısı, trombosit sayısı, OİHA alt tipleri ve hepatosplenomegali parametreleri arasında ilişki yoktu [9]. Fransa da 265 çocuk hasta üzerinde yapılan ulusal gözlemsel çalışmada izole OİHA'li %57'sine sadece standart doz oral steroid (2mg/kg/gün), %37'sine standart doz oral steroid+diğer tedaviler (rituximab, azathi-

splenektomi, ve mikofenolat mofetil) verilmiş, hastaların %92'sinde tam remiyon %7'sinde parsiyel remiyon gözlenmiş olup, %1 hasta exitus olmuştur [1].

Çalışmamızda evans sendromu olan 3 hasta vardı. Hastalarımızdan 2'si kız 1'i erkek idi; literatürle karşılaştırmak istenildi ancak literatürde vaka sayıları az olduğu için karşılaştırılmadı [21-24].

Otoimmün hemolitik anemi ile başvuran hastalar eşlik eden diğer bulgular açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Diğer hematolojik parametrelerdeki değişiklikler altta yatan neden açısından yol gösterici olabilir Otoimmün hemolitik anemiye ile başvuran hastalarda immün trombositopenik purpura (ITP) görülmesi durumunda hastalara ES akla gelmelidir [22-25]. Bizim hastalarımızın 3'ü ES tanısı aldı. Evans sendromlu hastaların yaklaşık %50'sinde nötropeni görülebilir [22-25]. Çalışmamızda ES'lu hiçbir olgumuzda nötropeni mevcut değildi.

Evans sendromu bir dışlama tanısıdır bunlar içinde en önemlisi OLPS'dir. Otoimmün hemolitik anemi ile başvuran hastalar OLPS tanı kriterleri açısından değerlendirilmesi OLPS tanısının atlanmaması açısından önemlidir. Bizim çalışmamızda ES'lu 7 hastadan 4 tanesi OLPS tanı kriterlerini karşıladığı için OLPS tanısı aldı. Teachey ve arkadaşlarının 2005 yılında 12 ES'lu hastada yaptığı çalışmada 7 hastada 'çift negatif T lenfosit' pozitif saptanıp, bu hastalara OLPS tanısı konmuştu [25]. Evans sendromu tedavisinde randomize kontrollü çalışmalar yoktur ve tedavi rejimleriyle ilgili çalışmalar az sayıda hasta içermektedir [25].

Sonuç

Otoimmün hemolitik anemi ve ES çocukluk çağında nadir olarak görülmekle birlikte mortalite ve morbiditeleri fazla olan hastalıklardır. Çalışmamızda hasta sayısı azdır ancak nadir bir hastalık olması nedeniyle sonuçlarımız önemlidir. Otoimmün hemolitik anemi ve ES kliniği ve doğal seyrini daha iyi değerlendirilebilmek için uzun yılları içeren ve daha fazla sayıda hastayla yapılan tek merkezli ve/veya çok merkezli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nathalie A, Guy L, Thierry L, Marie Q P, Gérard M, Yves B, et al. ,for the Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVAN).New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia:a French national observational study of 265 children. Haematologica. 2011; 96(5): 655-663.
2. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathicimmune hemolytic anemia in childhood. J Pediatr. 1976;88(5):780-3.

3. Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. Autoimmune hemolytic anemia in children. A review of 80 cases. *Am J Med.* 1974;56(1):61-9.
4. Heisel MA, Ortega JA. Factors influencing prognosis in childhood autoimmune hemolytic anemia. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1983;5(2):147-52.
5. Sokol RJ, Hewitt S, Stamps BK, Hitchen PA. Autoimmune haemolysis in childhood and adolescence. *Acta Haematol.* 1984;72(4):245-57.
6. Zuelzer WW, Mastrangelo R, Stulberg CSPoulik MD, Page RH, Thompson RI. Autoimmune hemolytic anemia. Natural history and viral-immunologic interactions in childhood. *Am J Med.* 1970;49(1):80-93.
7. Blackall DP. Warm-reactive autoantibodies in pediatric patients: clinical and serologic correlations. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007;29(11):792-6.
8. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP, Choudhry VP. Autoimmune hemolytic anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2007;24(4):309-15.
9. Oliveira MC, Oliveira BM, Murao M, Vieira ZM, Gresta LT, Viana MB. Clinical course of autoimmune hemolytic anemia: an observational study. *J Pediatr. (Rio J)* 2006;82(1):58-62.
10. Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S, et al. Autoimmune hemolytic anemia in childhood: serologic features in 100 cases. *Transfusion.* 2007;47(1):50-4.
11. Evans RS, Takahashi K, Duane RT, Payne R, Liu C. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia; evidence for a common etiology. *AMA Arch Intern Med.* 1951;87(1):48-65
12. Mathew P, Chen G, Wang W. Evans syndrome: results of a national survey. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997;19(5):433-7.
13. Ng SC. Evans syndrome: a report on 12 patients. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(3):189-93.
14. Pui CH, Wilimas J, Wang W. Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *Am J Pediatr*
15. Savasan S, Warriar I, Ravindranath Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Dis Child.* 1997;77(3):245-8.
16. Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98:194-200.
17. Oliveira, J.B., Bleesing, J.J., Dianzani, U., Fleisher, T.A., Elaine, S., Lenardo, M.J. et al. (2010). Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. *Blood*, 04, 280-347
18. Nelson DA, Davey FR. Erythrocytic disorders. In: Henry JB (Ed.). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 18th ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991; ch26:660-2
19. Sarper N, Kılıç S, Zengin E, Gelen S A. Management of autoimmune hemolytic anemia in children and adolescents: A single center experience. *Turk J Hematol* 2011; 28: 198-205.
20. Ware RE. Autoimmune hemolytic anemia. In: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT eds. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2003; 1:521-594.
21. Pui, C., Wilimas, J. & Wang, W. Evans syndrome in childhood. *The Journal of Pediatrics*, 1980;97: 754-758.
22. Wang, W. (1988) Evans syndrome in childhood: pathophysiology, clinical course, and treatment. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 10, 330-338.
23. Mathew, P., Chen, G. & Wang, W. Evans Syndrome: results of a national survey. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 1997;19: 433-437.
- 24) Savasan, S, Warriar, I. & Ravindranath, Y. The spectrum of Evans' syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 1997;77: 245-248.
- 25) Teachey, D.T., Manno, C.S., Axsom, K.M., Andrews, T., Choi, J.K., Greenbaum, B.H., et al. Unmasking Evans syndrome: T-cell phenotype and apoptotic response reveal autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Blood*, 2005;105: 2443-2444.